Omaggio

Istituto di Patologia Speciale Medica della R. Università
di Napoli (direttore Prof. CASTELLINO)

Sezione di Microscopia Clinica, Ematologia e Sierologia diretta dal Prof. A. FERRATA

8
516

Sul significato morfologico delle cellule di Türk e loro rapporti colle plasmazellen

Comunicazione fatta alla VIII Riunione dei Patologi in Pisa (Marzo 1913) con dimostrazione di preparati

Dottori V. JUSPA (Napoli) e NEGREIROS RINALDI (Brasile)
Assistenti

ESTRATTO
da "*il Tommasi*" Giornale di Biologia, Medicina e Chirurgia
Anno VIII. — N. 11 — 1913

NAPOLI
Stabilimento Tipografico "LA FORZA"
Via Domenico Morelli (già Via Pace) 16
1913

Istituto di Patologia Speciale Medica della R. Università
di Napoli (direttore Prof. CASTELLINO)

Sezione di Microscopia Clinica, Ematologia e Sierologia diretta dal Prof. A. FERRATA

Sul significato mortologico delle cellule di Türk e loro rapporti colle plasmazellen

Comunicazione fatta alla VIII Riunione dei Patologi in Pisa (Marzo 1913) con dimostrazione di preparati

Dottori V. JUSPA (Napoli) e NEGREIROS RINALDI (Brasile)
Assistenti

ESTRATTO
da „ *il Tommasi* „ Giornale di Biologia, Medicina e Chirurgia
Anno VIII. — N. 11 — 1913

NAPOLI
Stabilimento Tipografico " LA FORZA „
Via Domenico Morelli (già Via Pace) 16
1913

Sul significato morfologico delle cellule di Türk e loro rapporti colle plasmazellen

Come è noto, il Türk per il primo richiamò l'attenzione su un nuovo tipo cellulare di natura linfoide (mononucleare basofilo non granuloso) caratterizzato da un volume entro certi limiti variabile in modo analogo a quello degli emocitoblasti (mieloblasti dei dualisti), da un protoplasma fortemente basofilo, di una basofilia più manifesta in confronto di quella presentata dai protoplasmi di tutte le altre cellule linfoidi (linfociti, grandi mononucleari, emocitoblasti), la cui struttura non è omogenea, presentando spesso vacuolizzazioni più o meno manifeste.

Il nucleo ricorda molto spesso nella disposizione della sua cromatina nucleare quella tipica dell'emocitoblasto, generalmente però se ne stacca presentandosi colorato assai più intensamente e con struttura assai più grossolana, nella quale sopratutto i caratteristici nucleoli dell'emocitoblasto spesso, anzi quasi costantemente mancano.

Türk che come risulta dalla descrizione esposta nel suo trattato insiste fin dalle prime osservazioni fatte sull'assoluta mancanza delle granulazioni azzurrofile nel protoplasma di queste cellule, le interpreta come vere cellule midollari che in seguito a processi irritativi di varia natura, passano come tali nel sangue circolante.

Türk chiamò tali cellule Reizungsformen e riscontrò la lo-

ro presenza nel sangue, specialmente nelle leucocitosi prolungate, nelle anemie cachettiche (carcinoma, in ispecie con metastasi nel midollo delle ossa) e in genere in tutte quelle altre forme di anemia nelle quali compaiono in quantità più o meno grande, in circolo, le cellule immature, così della serie eritrocitica che di quella leucocitica.

Contro questa interpretazione sta quella esposta dall'Ehrlich, secondo la quale le forme d'irritazione del Türk sarebbero non leucociti patologici, ma le primissime fasi di sviluppo degli eritroblasti. Noi dovremo più innanzi, esponendo le nostre ricerche, ritornare su tale ipotesi e discuterla e vedremo com'essa sia tutt' altro che assurda, quantunque sicuramente non sia sufficiente per l'interpretazione dei vari tipi morfologici presentati dalle cellule del Türk: ipotesi questa dell'Ehrlich che troverebbe la sua principale ragion d'essere quando venissero accettate le idee di Helly sulle genesi delle cellule del sangue; perchè secondo questo A: l'emocitoblasto di Ferrata (linfoidocito di Pappenheim, mieloblasto di Schridde e Naegeli) non sarebbe la cellula progenitrice dei globuli rossi e dei globuli bianchi come vogliono i moderni unitari (Pappenheim,Ferrata) o solamente dei leucociti granulosi come sostengono i dualisti (Schridde e Naegeli), ma sarebbe il progenitore esclusivo dei globuli rossi. Perciò per Helly l'emocitoblasto non è che un eritroblasto basofilo, e in conseguenza per Ehrlich la cellula di Türk rappresenterebbe una piccola modificazione di quello stesso eritroblasto basofilo.

Sulle cellule d'irritazione del Türk sono in seguito comparse numerose publicazioni e mentre da un lato veniva sempre più dimostrata la loro presenza nel sangue in processi morbosi di svariata natura,dall'altro la questione della loro origine e del loro significato morfologico venne a rendersi anche più complessa e difficile, avendo alcuni autori fra i quali principalmente il Pappenheim, ammesso fino ad un certo limite una certa affinità colle plasmazellen, le quali com'è noto si riscontrano in notevole quantità, specialmente nei tessuti connettivi in seguito a processo infiammatorio a decorso cronico, benchè sicuramente anche

in condizioni normali la loro presenza sia dimostrata così negli organi ematopoietici che nei tessuti connettivali.

Non è a dirsi con questo che il Pappenheim ammetta ad esempio che le plamazellen dei tessuti passino nel sangue circolante assumendo là il significato di una cellula di irritazione del Türk, ma che le cellule di Türk assumano gli stessi caratteri, sopratutto protoplasmatici, caratteristici nella plasmazellen. Però il Pappenheim riconosce in alcuni casi la notevole differenza fra plasmazellen tipiche e forma di irritazione del Türk, sia in rapporto alla loro origine e al loro significato morfologico, ma ritiene che ogni cellula linfoide matura o immatura possa diventare una cellula di Türk venendosi a verificare per essa quelle stesse condizioni capaci di dare origine alla plasmazellen.

Sopratutto Pappenheim non accetta il dualismo dogmatico del Naegeli per il quale ogni cellula di Türk è un mieloblasto patologico,ogni plazmazellen un linfoblasto o un linfocito patologico, ritenendo che sia i linfociti che i mieloblasti possano dare indifferentemente origine all'una o all'altra forma.

Ferrata non riconosce ora nessuna identità nè anatomica nè funzionale tra cellula di irritazione del Türk e plasmazellen, non seguendo il concetto del Naegeli sulla nocessaria natura linfatica delle plasmazellen e su quelle necessariamente midollare delle forme del Türk. Ferrata allontanandosi da quanto sostiene col Pappenheim nel lavoro monografico sulle cellule linfoidi, premette in primo luogo la seguente pregiudiziale: le plasmazellen benchè sicuramente aumentino in notevole quantità sopratutto nei tessuti connettivi perivasali nei processi infiammatori a decorso cronico, così che da molti osservatori esse vengono considerate come caratteristiche di determinate lesioni anatomo-patologiche, sono però sicuramente presenti,come dimostrano le osservazioni concordi di molti,nei tessuti normali, così negli ematopoietici propriamente detti che nei connettivali; quindi Ferrata non conviene sulla definizione di cellula patologica per le plasmazellen. Se si accettasse tale impropria denominazione si potrebbero considerare cellule

patologiche anche tutti i leucociti che in seguito a stimoli sia fisiologici che morbosi aumentano nel sangue e nei tessuti.

Altro è a ritenersi per la cellula di irritazione del Türk; essa non si trova mai in condizioni normali sia negli organi ematopoietici che nei tessuti connettivali e tanto meno nel sangue circolante; essa è quindi una cellula veramente patologica e perciò si deve giustamente separare nel suo significato generale dalle plasmazellen.

Ma pur accettando i concetti ora ricordati molti sono i problemi che sorgono per stabilire l'origine ed il significato anatomico sia delle cellule del Türk che delle plasmazellen.

Scopo delle nostre ricerche si è di seguire possibilmente fin dal loro inizio la genesi delle cellule del Türk e delle plasmazellen.

In questa prima nota diamo conto dei nostri risultati sulle cellule del Türk accennando solo ad alcuni particolari sulle plasmazellen, argomento che verrà più minutamente svolto su un altro lavoro.

TECNICA E MATERIALE DI RICERCA

Le forme di irratazione del Türk si possono mettere in evidenza colla maggior parte delle miscele coloranti che contengono sostanze basiche essendo specialmente caratteristica di tali cellule la intensa basofilia, quindi anche il semplice bleu di metilene e eosina quali il May–Grümwald, e il Jenner servono molto bene a tale scopo. Oltre alle ricordate, serve assai bene la miscela verde di metile e pironina di Pappenheim colla quale il protoplasma appare intensamente colorato in rosso e il nucleo in una tinta verde–bleu con una punta di viola in modo diverso dal nucleo delle altre cellule linfoidi. Ma se tutti questi metodi servono bene per le indagini cliniche, quando si tratti come nel caso nostro di indagare la fine struttura nucleare e plasmatica sopratutto per stabilire la genesi di tali cellule, bisogna ricorrere al metodo Giemsa od alle sue modificazioni. In tal modo tutti i particolari morfologici anche i più fini appaiono

in tutte le loro chiarezze, ed anzi pensiamo che alcune ipotesi sulla natura delle cellule di Türk non sarebbero probabilmente state enunciate se si fosse ricorso per il loro studio al classico processo di colorazione ora ricordato.

Col metodo May-Grümwald-Giemsa secondo Pappenheim usato per la colorazione dei preparati dai quali abbiamo preso le cellule riunite nella tavola, anche ad una osservazione superficiale la grande maggioranza delle cellule di Türk si differenziano facilmente da tutte le altre cellule a tipo linfoide per la colorazione più violetta scuro del nucleo e per la intensa basofilia plasmatica.

Come materiale di ricerca ci siamo serviti di organi ematopoietici, sopratutto midollo delle ossa di cavie sperimentalmente intossicate con forte dosi di piombo e nello stesso tempo inoculate con microorganismi piogeni. Abbiamo avuto anche occasione di vedere dei preparati di midollo osseo umano asportato dal chirurgo mediante una resezione di costola in seguito ad un processo tubercolare osseo.

In questo caso, dove sui preparati di sangue avevamo trovato la presenza di un grande numero di cellule di Türk, avemmo l'opportunità di constatarne la presenza in quantità non indifferente nel tessuto midollare. Abbiamo pure raccolto parecchie osservazioni su casi clinici differenti nei quali trovavansi nel sangue le cellule di Türk, uno di questi ci servì assai bene e si trattava di un caso di stato timo-linfatico illustrato dal Prof. Castellino in una sua lezione.

Le cellule di Türk riportate sulla tavola provengono in gran parte dal midollo osseo umano, e per il resto dal sangue dell'ammalato che presentava lo stato timo-linfatico su ricordato. Il midollo osseo di cavia dimostra particolari assolutamente identici.

RICERCHE

Sui preparati di midollo osseo umano nel caso da noi riferito, come del resto nel midollo osseo delle cavie trattate nel modo più sopra ricordato, le cellule di Türk si trovano presenti coi loro caratteristici caratteri morfologici.

Nel midollo delle ossa, come è noto, in condizioni perfettamente normali si trovano in quantità notevole delle cellule linfoidi non granulose, a protoplasma basofilo, con nucleo scarsamente colorato, a fine struttura retticolare, provvisto di più o meno numerosi nucleoli. Tali cellule corrispondono agli emocitoblasti secondo la classificazione di Ferrata, linfoidociti secondo quella di Pappenheim, mieloblasti secondo la terminologia di Naegeli.

Quando esistono le cellule di Türk si trovano negli organi ematopoietici degli emocitoblasti, i quali conservano ancora tipica la stuttura del nucleo, mentre presentano una più o meno spiccata vacuolizzazione del protoplasma.

In altre cellule la vacuolizzazione del protoplasma conserva pressochè i caratteri già accennati, mentre il nucleo perde il suo fine reticolo, presenta nucleoli assai meno evidenti e si tinge in un violetto più scuro in confronto dei tipici emocitoblasti.

Altre cellule linfoidi si staccano ancora più dall'emoditoblasto perchè oltre alla vacuolizzazione plasmatica, alla meno delicata struttura nucleare con relativo aumento della tingibilità del nucleo, presentano un notevole aumento della basofilia del protaplasma. In queste cellule non si vedono assolutamente più i nucleoli, il nucleo è decisamente violetto scuro e il protoplasma si presenta vacuolizzato e in alcuni punti più spiccatamente basofilo per la presenza di specie di zaffi di protoplasma intensamente colorato. Da queste forme si passa con facilità alle tipiche, caratteristiche cellule ci Türk.

In questi casi che le cellule di Türk siano emocitoblasti alterati che presentano una specie di arresto di sviluppo non vi è alcun dubbio. Ma quello che più interessava era di vedere i rapporti fra le tipiche cellule di Türk del sangue circolante e gli emocitoblasti.

A questo proposito ci servì assai bene il sangue ed il midollo osseo do cavie sperimentalmente alterate. Una delle questioni da considerare era quella della possibile trasformazione delle cellule linfoidi del sangue circolante (linfociti, grandi mononucleari) in cellule di irritazione, fatto già

ammesso recentemente dal Pappenheim e dal Ferrata nel loro lavoro monografico sulle cellule linfoidi.

Ci siamo preoccupati perciò di stabilire il sito di formazione delle celule del Türk ed in alcune cavie sacrificate in seguito alla presenza di qualche raro element linfoide affine alle cellule del Türk nel sangue abbiamo sempre dimostrato nel midollo osseo numerose forme di transizione fra emocitoblasti e cellule di Türk.

Ma senza dilungarci, aggiungeremo solo che nelle forme di leucemia così dette a cellule miste sopratutto nelle loro fasi di riacutizzazione è facile trovare in notevole quantità le cellule di Türk, e in questo caso coesistendo nel sangue circolante un grande numero di emocitoblasti, tutte le forme di transizione fra emocitoblasti e cellule di Türk da noi trovate nel midollo osseo, si trovano invece nel sangue circolante. Assai dimostrativo per il nostro studio fu il sangue dell'ammalato affetto da stato timo-linfatico, il quale presenteva un quadro ematologico assolutamente caratteristico per la presenza di un numero assai considerevole di cellule di Türk e cellule di Rieder. In questo caso, ove notasi bene non esistevano cellule immature granolose (mielociti, mieloblasti), alcune grosse cellule linfoidi che per il carattere del protoplasma ricordavano le cellule di Türk, quanto al nucleo conservavano pressochè integre la struttura dell'emocitoblasto, e da queste forme a quelle assolutamente tipiche di Türk per caratteri plasmatici e nucleari esistevano numerose forme di transizione.

Da ció ci pare poco probabile la trasformazione dei linfociti e dei grandi mononucleari in cellule di Türk, poichè sia nel midollo delle ossa che nel sangue circolante, esse per volume e caratteri morfologici poco ricordano i linfociti ed i grandi mononucleari; si avvicinano invece assai agli emocitoblasti e da questi ultimi sembrano derivare per una serie di graduali modificazioni morfologiche, da noi minutamente ricordate.

Nella breve rassegna storica abbiamo accennato alla interpretazione data dall'Ehrlich alle cellule di Türk, secondo la quale esse rappresenterebbero le primissime fasi morfo-

logiche dell'eritroblasto. Se l'opinione di Helly, il quale ritiene gli emocitlobasti quali esclusivi progenitori degli eritrociti, fosse esatta, sarebbe perfettamente da accettarsi l'idea dell'Ehrlich sulle cellule di Türk.

Ma nessuno degli altri ematologi condivide tale parere, poichè tutti ammettono che l'emocitlobasto generi tanto gli eritrociti che i leucociti granulosi.

Secondo Pappenheim e Ferrata l'emocitoblasto diventa proeritroblasto per una precoce maturazione del nucleo, mentre il protoplasma conserva i suoi caratteri costituito da una specie di screpolatura concentrica che ricorda grossolanamente nella disposizione della cromatina nucleare quella dei raggi di una ruota.

Ora, esistono proeritroblasti che per la morfologia del loro protoplazma possono venire confusi e riuniti colle cellule di Türk? Noi crediamo di si, specialmente per quanto si riferisce ai promegaloblasti nell'anemia perniciosa progressiva.

In queste forme di anemie gravi noi abbiamo visto nel proeritroblasto la identica, intensa basofilia e vacuolizzazione plasmatica delle tipiche cellule di Türk, e in questi casi solo un esame attentamente fatto della struttura nucleare, permette di fare una diagnosi differenziale.

Noi riteniamo quindi che nella loro grande maggioranza le cellule di Türk sono veri emocitoblasti patologici incapaci di ulteriore differenziamento, i quali possono passare nel sangue circolante senza che necessariamente vi arrivino nello stesso tempo cellule immature della serie granulosa e della serie emoglobinica, solo in alcuni casi di anemia grave a tipo pernicioso possono alcuni promegaloblasti e proeritroblasti presentare nel loro protoplasma il tipo Türk, conservando però la loro fisionomia anatomica in base alla struttura del nucleo.

Quanto alle plasmazellen di cui riferiremo in un prossimo lavoro ci limitiamo solo a ricordare che anche noi, analogamente ad una serie di osservatori che ci hanno preceduto, le abbiamo trovate in condizioni perfettamette normali negli organi ematopoietici. E conveniamo col Ferrata nel

non accettare identità in linea generale ammessa da alcuni autori fra cui Pappenheim e Martinotti fra le condizioni del protoplasma delle cellule di Türk e delle plasmazellen.

Anche Grawitz recentemente afferma che le cellule di Türk rappresentano una formazione plasmacellulare dell'emocitoblasto; ora tale ipotesi non è assolutamente da accettarsi perchè le plasmazellen sono cellule normali benchè aumentino notevolmente in condizioni patologiche, mentre le cellule di Türk sono veri elementi profondamente alterati, quindi il loro meccanismo di produzione e il loro significato è assolutamente diverso.

Discendendo a maggiori particolari ricorderemo che le plasmazellen e le cellule di Türk non presentano nessuna affinità se si eccettua la basofilia del protoplasma, mentre il nucleo come è noto non potrebbe essere più diverso da quello che si dimostra. Ciò vedesi chiaramente dalla tavola; diremo ancora che ad esempio nel midollo osseo, ove sono presenti contemporaneamente forme di Türk e plasmazellen, mentre per le prime la derivazione dell'emocitoblasto è di tutta evidenza, per la seconda non è nemmeno il caso di parlare.

Del resto la plasmazellen differisce dalla cellula di Türk anche per la moltiplicità nucleare che in alcuni casi presenta e per i caratteri degenerativi a cui va incontro.

CONCLUSIONE

Dalla descrizione dei preparati ci sembra oramai chiara l' origine delle cellule di Türk dall'emocitoblasto. Infatti mentre le tipiche cellule di Türk nel sangue circolante presentano una struttura nucleare notevolmente diversa da quella dell'emocitoblasto, per differente disposizione della cromatina nucleare, per la mancanza dei nucleoli, per la maggior tingibilità della massa nucleare, ed un protoplasma avidissimo dei colori basici e menifestamente vacuolizzato, negli organi ematopoietici, e non di rado nel sangue stesso quando sono presente in grande numero tali cellule tutta la serie che lega l'emocitoblasto tipico alla cellula di Türk matura, appare assai evi-

dente così che in alcuni di tali elementi in certi casi si ha una modificazione precoce del protoplasma cellulare verso il tipo Türk con relativa integrità nucleare, che conserva la morfologia del nucleo dell'emocitoblasto (scarsa colorabilità, presenza di nucleoli); in altri casi invece, modificazioni nucleari e plasmatiche vanno di pari passo e dimostrano a seconda del grado di alterazione più o meno tipico l'aspetto delle cellule d'irritazione.

Solo che crediamo, come già si è detto, di richiamare l'attenzione, su alcune forme cellulari assai simili alle cellule d'irritazione di Türk che meno facilmente si riscontrano e sono certo meno numerose che non quelle tipiche ricordate.

Si tratta in questi casi di cellule linfoidi a protoplasma fortemente basofilo, assolutamente privi di granuli, più o meno spiccatamente vacuolizzato che ricorda quindi in tutti i suoi caratteri il protoplasma della cellula di Türk.

Tali cellule differiscono solo come si disse per la disposizione della cromatina nucleare, la quale presentando delle striatture concentriche, ricorda quella caratteristica del proeritroblasto. Noi interpetriamo tali cellule come emocitoblasti già differenziati verso la serie delle cellule emoglobiniche (proeritroblasti) il protoplasma dei quali ha presentato le stesse alterazioni tipiche delle cellule d'irritazione di Türk. Per tal modo, risorge qui almeno in parte l'interpetrazione che l'Erhlich dava a tali cellule, solo che per noi le cellule di Türk costituite da proeritroblasti patologici, sono assai scarse, mentre riteniamo per bene stabilito che nella loro grande maggioranza le cellule di Türk siano veri emocitoblasti patologici che in seguito a cause morbose le più svariate subiscono un vero arresto di sviluppo.

Per noi quindi la grande maggioranza delle cellule di Türk non può ritenersi nè un leucocito nè un eritroblasto, ma una vera cellula patologica indifferenziata che della cellula indifferente primordiale polivalente nel senso della sua potenzialità di differenziamento conserva i suoi caratteri tipici.

A queste fanno naturalmente eccezione quel piccolo numero di cellule di Türk che sono veri proeritroblasti patologici.